

18dec97 11:16:08

File 351:DERWENT WPI 1963-1997/UD=9749;UP=9746;UM=9744  
(c)1997 Derwent Info Ltd

1/9/1  
DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI  
(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009805035  
WPI Acc No: 94-084890/199411  
Related WPI Acc No: 89-229495; 93-406825  
XRAM Acc No: C94-038892

Ultrasonic contrast agent comprising amylose microparticles - contg. gas or volatile organic liq., useful in diagnosis or therapy and having long in vivo life time

Patent Assignee: SCHERING AG (SCHD )  
Inventor: FRITZSCH T; HELDMANN D; ROSSLING G; SIEGERT J; SPECK U; STEIN M; ROESSLING G

Number of Countries: 016 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 586875	A1	19940316	EP 89901933	A	19890201	A61K-049/00	199411 B
			EP 93112378	A	19890201		
ES 2068917	T3	19950501	EP 89901933	A	19890201	A61K-049/00	199524
CA 1336164	C	19950704	CA 590059	A	19890203	A61K-049/00	199534
IE 66912	B	19960207	IE 89343	A	19890203	A61K-049/00	199615
JP 8208524	A	19960813	JP 89501696	A	19890201	A61K-049/00	199642
			JP 95306254	A	19890201		

Priority Applications (No Type Date): DE 3803972 A 19880205; DE 3803971 A 19880205

Cited Patents: 1. journal ref.; EP 123235; EP 229616; FR 2496460; SU 1357410; WO 8502772; WO 8902365

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
EP 586875	A1	G	6	Related to	EP 89901933	
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE						
ES 2068917	T3			Based on	EP 398935	
JP 8208524	A		5	Div ex	JP 89501696	

Abstract (Basic): EP 586875 A

Ultrasonic contrast agent comprises microparticles made of (a) amylose or (b) a synthetic, biodegradable polymer, plus a gas and/or organic liq. of b.pt. below 60 deg.C.

The particles are made of cyclodextrins (or derivs.); a polyester of alpha,beta, gamma or epsilon-hydroxycarboxylic acid, poly(alkyl cyanoacrylate); polyamino acid; polyamide; polyacrylated sugar, or poly(ortho ester).

Typical gas/liq. components are 1,1-dichloroethylene, furan, Et2O, MeBr, pentane, air, N2, CO2, propane, etc.

USE/ADVANTAGE - These microparticles are useful for diagnosis and therapy, normally given by injection. They have controlled and reproducible volumes; significantly longer life compared with known prods.; are well tolerated without allergenic activity, and become conc. in the reticuloendothelial system (including liver and spleen).

Dwg.0/0

Title Terms: ULTRASONIC; CONTRAST; AGENT; COMPRISE; AMYLOSE; MICROPARTICLES  
; CONTAIN; GAS; VOLATILE; ORGANIC; LIQUID; USEFUL; DIAGNOSE; THERAPEUTIC;  
LONG; VIVO; LIFE; TIME

Derwent Class: A23; A96; B04

International Patent Class (Main): A61K-049/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A03-A00A; A12-V03; A12-V03C2; B04-C02B1; B11-C08;  
B12-K04C1; B12-M10A; B12-M11E

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M431 M782 M903 M904 M910 P831 R033 V0 V722 R01856-M R04817-M  
R04818-M R17425-M R17426-M

Chemical Fragment Codes (M2):

\*02\* C107 C520 C810 M411 M431 M782 M903 M904 M910 P831 R033 R01738-M

\*03\* C108 C550 C810 M411 M431 M782 M903 M904 M910 P831 R033 R01779-M

\*04\* C106 C108 C530 C730 C800 C801 C802 C803 C805 C807 M411 M431 M782  
M903 M904 M910 P831 R033 R01066-M

\*05\* C101 C550 C810 M411 M431 M782 M903 M904 M910 P831 R033 R01532-M

\*06\* C500 C730 C800 C801 C802 C804 C806 C807 M411 M431 M782 M903 M904  
M910 P831 R033 R01713-M

\*07\* H7 H721 M210 M212 M320 M416 M431 M610 M782 M903 M904 M910 P831 R033  
R00326-M

\*08\* H6 H602 H608 H682 H689 H7 H721 M280 M312 M321 M332 M342 M363 M391  
M416 M431 M782 M903 M904 M910 P831 R033 R01340-M

\*09\* F000 F111 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904  
M910 P831 R033 R00896-M

\*10\* F012 F100 M210 M211 M240 M281 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540  
M782 M903 M904 M910 P831 R033 R00370-M 00012

\*11\* M210 M215 M232 M320 M416 M431 M610 M620 M782 M903 M904 M910 P831  
R033 R00428-M 00012

\*12\* G000 G553 M280 M320 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M610 M782 M903  
M904 M910 P831 R033 R01191-M 00012

\*13\* H7 H721 M210 M215 M232 M320 M416 M431 M610 M782 M903 M904 P831 R033  
R17509-M 00012

\*14\* H7 H731 M210 M214 M231 M320 M416 M431 M610 M782 M903 M904 P831 R033  
R11806-M 00012

\*15\* H6 H601 H603 H607 H608 H686 H689 M280 M311 M321 M344 M363 M391 M416  
M431 M620 M782 M903 M904 P831 R033 R18026-M 00012

\*16\* M210 M211 M212 M213 M214 M231 M232 M233 M320 M416 M431 M610 M620  
M782 M903 M904 P831 R033 9411-08801-M 00012

Chemical Fragment Codes (M6):

\*17\* M903 P831 R033 R231 00012

Polymer Indexing (PS):

<01>

\*001\* R24032 R01863 G3623 D01 D11 D10 D23 D22 D31 D42 D50 D86 F24 F29 F26  
F34 H0293 P0599; S9999 S1412 S1401; S9999 S1456-R

\*002\* ND01; Q9999 Q7998 Q7987; Q9999 Q8037 Q7987; K9938; B9999 B4488  
B4466; K9574 K9483

\*003\* B9999 B5209 B5185 B4740

<02>

\*001\* S9999 S1423 S1401; P0000

\*002\* ND01; Q9999 Q7998 Q7987; Q9999 Q8037 Q7987; K9938; B9999 B4488  
B4466; K9574 K9483

\*003\* Q9999 Q7114-R

Ring Index Numbers: 00012

Derwent Registry Numbers: 0038-U; 0134-U; 0182-U; 0290-U; 0326-U; 0370-U;  
0428-U; 0896-U; 1066-U; 1191-U; 1340-U; 1532-U; 1706-U; 1713-U; 1738-U;  
1779-U; 1856-U

Specific Compound Numbers: R01856-M; R04817-M; R04818-M; R17425-M; R17426-M  
; R01738-M; R01779-M; R01066-M; R01532-M; R01713-M; R00326-M; R01340-M;  
R00896-M; R00370-M; R00428-M; R01191-M; R17509-M; R11806-M; R18026-M

Generic Compound Numbers: 9411-08801-M

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 586 875 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93112378.0

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> **A61K 49/00**

(22) Anmeldetag: 01.02.89

Diese Anmeldung ist am 03 - 08 - 1993 als  
Teilanmeldung zu der unter INID-Kode 60  
erwähnten Anmeldung eingereicht worden.

(30) Priorität: 05.02.88 DE 3803972  
05.02.88 DE 3803971

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
16.03.94 Patentblatt 94/11

(60) Veröffentlichungsnummer der früheren  
Anmeldung nach Art. 76 EPÜ: 0 398 936

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Müllerstrasse 170/178**  
**D-13353 Berlin(DE)**

(72) Erfinder: Stein, Michael, Dr.  
**Gieseler Strasse 27**  
**D-10713 Berlin(DE)**  
Erfinder: Heldmann, Dieter, Dr.  
**Krefelder Strasse 3**  
**D-10555 Berlin(DE)**  
Erfinder: Fritzsche, Thomas, Dr.  
**Ellsenstrasse 2**  
**D-12169 Berlin(DE)**  
Erfinder: Rössling, Georg, Dr.  
**Oranienburger Chaussee 60 c**  
**D-13465 Berlin(DE)**  
Erfinder: Siegert, Joachim, Dr.  
**Menzelstrasse 26**  
**D-12157 Berlin(DE)**  
Erfinder: Speck, Ulrich, Prof.  
**Benediktiner Strasse 50**  
**D-13465 Berlin(DE)**

(54) **Ultraschallkontrastmittel, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Diagnostika und Therapeutika.**

(57) Die Erfindung betrifft gas- bzw. flüssigkeitshaltige Mikropartikel auf der Basis von Amylosen, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Diagnostika.

**EP 0 586 875 A1**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 93 11 2378

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.4)
Y	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-188752 & SU-A-1 357 410 (KURRINEN) 7. Dezember 1987 * Zusammenfassung *	1,2,4,6,8,9	A61K49/00
Y	FR-A-2 496 460 (CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT.) * Seite 6 - Seite 8; Beispiele 1-5 *	5,6,8,9	
D,Y	EP-A-0 123 235 (SCHERING AG) * das ganze Dokument * * Seite 6, Zeile 19 - Zeile 21 * * Seite 7, Zeile 7 - Zeile 11 *	1,2,4-6,8,9	
A	WO-A-85 02772 (SCHRODER ET AL.) * Seite 3, Zeile 2 - Zeile 11 * * Seite 3, Zeile 25 - Seite 4, Zeile 16 * * Ansprüche 1,7 *	1,9	
A	WO-A-80 02365 (RASOR ASSOCIATES, INC.) * Ansprüche 1-26 *	1-9	
A	EP-A-0 229 616 (KAO CORPORATION) * Ansprüche 1,6 *	1,2,4	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchant DEN HAAG		Abschließendes der Recherche 6. Januar 1994	Prüfer Benz, K
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung als betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentsystem, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übergeordnetes Dokument			

Die Erfindung betrifft Mikropartikel nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Diagnostika und Therapeutika.

Es ist bekannt, daß durch periphere Injektion von Lösungen, die feine Gasblasen enthalten, cardiale Echokontraste erzielt werden können [Röhlant J. Ultrasound Med. Biol. 8: 471-492, (1982)]. Diese Gasblasen werden in physiologisch verträglichen Lösungen, z.B. durch Schütteln, andere Agitation oder durch Zusatz von Kohlendioxid erhalten. Sie sind jedoch hinsichtlich Anzahl und Größe nicht standardisiert und können nur unzulänglich reproduziert werden. Auch sind sie in der Regel nicht stabilisiert, so daß ihre Lebensdauer gering ist. Ihre mittleren Durchmesser liegen meist über Erythrocytengröße, so daß keine Lungenkapillarpassage mit nachfolgender Kontrastierung von Organen wie linkes Herz, Leber, Niere oder Milz möglich ist. Darüber hinaus eignen sie sich nicht für Quantifizierungen, da sich das von ihnen erzeugte Ultraschallecho aus mehreren, nicht voneinander zu trennenden Prozessen wie Blasenentstehung, Koaleszenz und Auflösung zusammensetzt. So ist es z.B. nicht möglich, mit Hilfe dieser Ultraschall-Kontrastmittel über die Messung des Kontrastverlaufs im Myokard Aussagen über die Transitzeiten zu gewinnen. Hierzu sind Kontrastmittel notwendig, deren Streukörper keiner eigenen Kinetik unterliegen.

Daneben gibt es Ultraschallkontrastmittel in Form von Partikeln [Ophir, Gobuty, McWhirt, Maklad, Ultrasonic Backscatter from Contrast-producing Collagen Microspheres, Ultrasonic Imaging 2: 66-67, (1980)]. Ferner werden [Ophir, McWhirt, Maklad, Aqueous Solutions as Potential Ultrasonic Contrast Agents, Ultrasonic Imaging 1: 265-279, (1979) sowie Tyler, Ophir, Maklad, In-vivo Enhancement of Ultrasonic Image Luminance by Aqueous Solutions with High Speed of Sound, Ultrasonic Imaging 3: 323-329, (1981)] Lösungen höherer Dichte als Ultraschall-Kontrastmittel eingesetzt. Es ist auch bekannt, Emulsionen als Ultraschall-Kontrastmittel zu verwenden [Mattrey, Andre, Ultrasonic Enhancement of Myocardial Infarction with Perfluorocarbon Compounds in Dogs, Am. J. Cardiol 54: 206-210, (1984)].

Es hat sich gezeigt, daß die gasfreien Kontrastmittel insgesamt nur eine geringe Effizienz besitzen. Die gashaltigen Zubereitungen haben den Nachteil einer nur geringen in-vivo Stabilität. Darüber hinaus ist die Größe der Gasblasen meistens nicht standardisierbar. Ausreichende Kontrasteffekte sind im arteriellen Gefäßsystem nach peripher venöser Injektion in aller Regel nicht möglich.

In den EP-A 2 123 235 und 0 122 624 werden Gasbläschen enthaltende Ultraschall-Kontrastmittel beschrieben, die die Lungenkapillaren passieren

können und damit den gewünschten Kontrasteffekt bewirken.

Die EP-A2 0 224 934 beschreibt Ultraschall-Kontrastmittel in Form von gasgefüllten Gelatine- oder Albuminhohlkörpern. Nachteilig ist jedoch die Verwendung von körpereigenen Eiweißen wegen des damit verbundenen allergenen Risikos.

Mit keinem der bisher bekannten Ultraschall-Kontrastmittel gelingt eine Organdarstellung mit ausreichender Signalintensität durch selektive Anreicherung nach i.v. Gabe. Quantifizierungen sind daher z.Zt. nicht möglich.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Ultraschall-Kontrastmittel auf der Basis von Mikropartikeln herzustellen, die neben bestimm- und reproduzierbaren Volumina eine erheblich längere Lebensdauer als bisher bekannt aufweisen, gute Verträglichkeit ohne allergenes Potential besitzen und intrazellulär in RES und damit auch in der Leber oder Milz angereichert werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch Mikropartikel, die aus Amylosen und einem Gas und/oder einer Flüssigkeit mit einem Siedepunkt unter 60 °C bestehen, gelöst.

Stärke oder Stärkederivate können ebenso in den Mikropartikeln enthalten sein. Als geeignet haben sich Amylosen erwiesen, da sich diese Stärkederivate durch gute Wasser-löslichkeit und der Fähigkeit zur Bildung von Einschlußverbindungen auszeichnen.

Als besonders geeignete Amylosen sind die Cyclodextrine und deren Derivate, beispielsweise  $\alpha$ -,  $\beta$ -, und  $\gamma$ -Cyclodextrin zu nennen.

Die Mikropartikel enthalten Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60 °C in freier oder gebundener Form. Die Verwendung eines Gas-Flüssigkeits-Gemisches in den Ultraschall-Kontrastmitteln ist ebenfalls möglich.

Als Gase können beispielsweise Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak, Sauerstoff, Methan, Ethan, Propan, Butan, Ethylen oder andere Kohlenwasserstoffe oder deren Gemische verwendet werden.

Als einschließbare Flüssigkeiten werden bevorzugt 1,1-Dichlorethylen, 2-Methyl-2-buten, Isopropylchlorid, 2-Methyl-1,3-butadien, 2-Butin, 2-Methyl-1-buten, Dibromdifluormethan, Furan, 3-Methyl-1-buten, Isopentan, Diethylether, 3,3-Dimethyl-1-butan, Dimethylaminoacetone, Propylenoxid, N-Ethylmethylamin, Brommethan, N-Ethylmethylamin, Methylenchlorid, Pentan, Cyclopentan, 2,3-Pentadien, Cyclopentan oder deren Gemische verwendet.

Mit Vorteil können die Mikropartikel auch Substanzen mit niedrigen Dampfdrücken und/oder niedrigen Siedepunkten, insbesondere ätherische Öle enthalten.

Besonders vorteilhaft ist es, die aus Amylosen bestehenden Mikropartikel mit einer Hüllsubstanz zu überziehen. Dabei können die Mikropartikel von Ölen, Fetten und/oder oberflächenaktiven Substanzen umhüllt und in wäßrigem Medium suspendiert sein.

Besonders vorteilhaft ist es, die aus Amylosen bestehenden Mikropartikel mit einer Matrix, insbesondere polymerer Struktur zu umhüllen.

Durch Zugabe osmotisch aktiver Substanzen, beispielsweise Kochsalz, Galaktose, Glukose, Fruktose, kann die physiologische Isotonie eingestellt werden.

Die vorstehend beschriebenen Ultraschall-Kontrastmittel können sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Verfahren verwendet werden.

Die Applikation der Mittel erfolgt beispielsweise durch Injektionen.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

#### Beispiel 1

##### $\beta$ -Cyclodextrin-Isopentan-Einschlußverbindung

100 ml gesättigte  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung (1,8 %ig) wird auf 10 °C gekühlt und mit 3 ml Isopentan versetzt. Unter ständigem Rühren im Ultraschallbad wird der entstehende schwerlösliche Komplex ausgefällt. Durch Gefriertrocknen und Filtrieren wird der Niederschlag in kristalliner Form erhalten. Isopentangehalt nach GC-Bestimmung: 0,26 %.

#### Beispiel 2

##### $\beta$ -Cyclodextrin-2-Methyl-2-buten-Einschlußverbindung

100 ml gesättigte  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung (1,8 %ig) wird auf 10 °C gekühlt und mit 3 ml 2-Methyl-2-buten versetzt. Unter ständigem Rühren im Ultraschallbad wird der entstehende schwerlösliche Komplex ausgefällt. Durch Gefriertrocknen und Filtrieren wird der Niederschlag in kristalliner Form erhalten.

#### Beispiel 3

##### $\beta$ -Cyclodextrin-2-Methyl-1-buten-Einschlußverbindung

100 ml gesättigte  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung (1,8 %ig) wird auf 10 °C gekühlt und mit 3 ml 2-Methyl-1-buten versetzt. Unter ständigem Rühren im Ultraschallbad wird der entstehende schwerlösliche Komplex ausgefällt. Durch Gefriertrocknen

und Filtrieren wird der Niederschlag in kristalliner Form erhalten. 2-Methyl-1-buten-Gehalt nach GC-Bestimmung: 0,82 %.

#### 5 Beispiel 4

##### $\beta$ -Cyclodextrin-Isopren-Einschlußverbindung

100 ml gesättigte  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung (1,8 %ig) wird auf 10 °C gekühlt und mit 3 ml Isopren versetzt. Unter ständigem Rühren im Ultraschallbad wird der entstehende schwerlösliche Komplex ausgefällt. Durch Gefriertrocknen und Filtrieren wird der Niederschlag in kristalliner Form erhalten. Isoprengengehalt nach GC-Bestimmung: 1,0 %.

#### Beispiel 5

##### $\beta$ -Cyclodextrin-Isopropylchlorid-Einschlußverbindung

100 ml gesättigte  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung (1,8 %ig) wird auf 10 °C gekühlt und mit 3 ml Isopropylchlorid versetzt. Unter ständigem Rühren im Ultraschallbad wird der entstehende schwerlösliche Komplex ausgefällt. Durch Gefriertrocknen und Filtrieren wird der Niederschlag in kristalliner Form erhalten. Isopropylchloridgehalte nach GC-Bestimmung: 0,5 %.

#### Beispiel 6

##### $\beta$ -Cyclodextrin-Isopentan-Einschlußverbindung

100 ml gesättigte  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung (1,8 %ig) wird auf 10 °C gekühlt und mit 3 ml Isopentan versetzt. Unter ständigem Rühren im Ultraschallbad wird der entstehende schwerlösliche Komplex ausgefällt. Durch Gefriertrocknen und Filtrieren wird der Niederschlag in kristalliner Form erhalten.

#### Beispiel 7

##### Xenon/ $\alpha$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindungen

In einem 200-cm<sup>3</sup>-Autoklaven werden 100 ml gesättigte  $\alpha$ -Cyclodextrin-Lösung (ca. 12 %ig) unter 7 Atmosphären Xenon 7 Tage lang bei Zimmertemperatur inkubiert. Das kristalline Addukt kann abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet werden.

**Beispiel 8**Kohlendioxid/ $\alpha$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

In einem 200-cm<sup>3</sup>-Autoklaven werden 100 ml gesättigte  $\alpha$ -Cyclodextrin-Lösung (ca. 12 %ig unter 7 Atmosphären Kohlendioxid 7 Tage lang bei Zimmertemperatur inkubiert. Das kristalline Addukt kann abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet werden.

**Beispiel 9**Isopentan/Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

15 ml 20 %ige Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung werden bei 10 °C mit 2 ml Isopentan versetzt, im Ultraschallbad 3 Minuten beschallt und danach für 26 Stunden inkubiert. Der entstandene Komplex bleibt in Lösung.

**Beispiel 10**Isopren/Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

15 ml 20 %ige Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung werden bei 10 °C mit 2 ml Isopren versetzt, im Ultraschallbad 3 Minuten beschallt und danach für 26 Stunden inkubiert. Der entstandene Komplex bleibt zum Teil in Lösung und fällt zu einem Teil als weißer Niederschlag aus.

**Beispiel 11**Furan/Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

15 ml 20 %ige Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung werden bei 10 °C mit 2 ml Furan versetzt, im Ultraschallbad 3 Minuten beschallt und danach für 26 Stunden inkubiert. Der entstandene Komplex bleibt zum Teil in Lösung und fällt zu einem Teil als weißer Niederschlag aus.

**Beispiel 12**Isopentan/ $\alpha$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

20 ml gesättigte  $\alpha$ -Cyclodextrin-Lösung werden mit 1 ml Isopentan versetzt und im Ultraschallbad 3 Minuten beschallt. Der entstehende schwerlösliche Komplex wird durch Filtration gewonnen und über Calciumchlorid getrocknet.

**Beispiel 13**Isopren/ $\alpha$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

20 ml gesättigte  $\alpha$ -CD-Lösung werden mit 1 ml Isopren versetzt und im Ultraschallbad 3 Minuten beschallt. Der entstehende schwerlösliche Komplex wird durch Filtration gewonnen und über Calciumchlorid getrocknet.

**Beispiel 14**Furan/ $\alpha$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindung

20 ml gesättigte  $\alpha$ -Cyclodextrin-Lösung werden mit 1 ml Furan versetzt und im Ultraschallbad 3 Minuten beschallt. Der entstehende schwerlösliche Komplex wird durch Filtration gewonnen und über Calciumchlorid getrocknet.

**Beispiel 15**

In einem Inkubationsgefäß werden zu 100 ml ges.  $\alpha$ -Cyclodextrin-Lösung (5 °C) unter Beschallung im Ultraschallbad 4 g Eukalyptol zugetropft und für weitere 30 Minuten beschallt. Danach wird der Ansatz 48 Stunden in einem gekühlten, geschlossenen Gefäß geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration gewonnen, mit kaltem Ethanol gewaschen, in fl. N<sub>2</sub> eingefroren und gefriergetrocknet.

**Beispiel 16**

100 ml ges.  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung werden mit 2 g Geraniol bei 5 °C 4 Stunden im Ultraschallbad beschallt und danach für 24 Stunden bei 5 °C inkubiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen, in fl. N<sub>2</sub> eingefroren und gefriergetrocknet.

Für die Beispiele 11 bis 16 gilt:

Der kristalline Niederschlag wird nach dem Reinigen in einem geeigneten wäßrigen Medium, vorzugsweise physiologischer Kochsalz-, Glukose- oder Ringerlösung aufgenommen und ist dann injektionsfähig.

**Patentansprüche**

1. Ultraschall-Kontrastmittel bestehend aus Mikropartikeln, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel aus Amylosen und einem Gas und/oder einer organischen Flüssigkeit mit einem Siedepunkt unter 60 °C bestehen.



2. Ultraschall-Kontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel als Amylosen Cyclodextrine oder Cyclodextrinderivate enthalten. 5
3. Ultraschall-Kontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel als organische Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60 °C 1,1-Dichlorethylen, 2-Methyl-2-buten, Isopropylchlorid, 2-Methyl-1,3-butadien, 2-Butin, 2-Methyl-1-buten, Dibromdifluormethan, Furan, 3-Methyl-1-buten, Isopentan, Diethylether, 3,3-Dimethyl-1-butan, Dimethylaminoacetone, Propylenoxid, N-Ethylmethylamin, Brommethan, N-Ethylidimethylamin, Methylenchlorid, Pentan, Cyclopentan, 2,3-Pentaiden, Cyclopenten oder deren Gemische enthalten. 10 15
4. Ultraschall-Kontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel als Gase Luft, Edelgase Stickstoff, Sauerstoff, Kohlendioxid, Wasserstoff, Ammoniak, Ethylen, Methan, Ethan, Propan oder Butan oder deren Gemische enthalten. 20 25
5. Ultraschall-Kontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel ätherische Öle enthalten. 30
6. Ultraschall-Kontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aus Amylosen bestehenden Mikropartikel mit einer hydrophoben Hüllsubstanz bestehend aus Ölen, Fetten und/oder oberflächenaktiven Substanzen überzogen und in wäßrigem Medium suspendiert sind. 35
7. Ultraschall-Kontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die aus Amylosen bestehenden Mikropartikel von einer Matrix, insbesondere polymerer Struktur, umhüllt sind. 40 45
8. Ultraschall-Kontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß durch Zugabe osmotisch aktiver Substanzen, insbesondere Kochsalz, Mannit, Galaktose, Glukose, Fruktose, die physiologische Isotonie eingestellt ist. 50
9. Verwendung von Mikropartikeln gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 enthaltend ein Gas oder eine organische Flüssigkeit und Amylosen zur Herstellung eines Präparates für die Ultraschalldiagnostik oder -therapie. 55

THIS PAGE BLANK (USPTO)